

【別添様式】

革新的医薬品・医療機器・再生医療等製品実用化促進事業
最終報告書（平成24年度～28年度）

研究機関名：名古屋市立大学大学院薬学研究科

研究事業名	バイオマーカーを活用した分子標的薬の有効性、安全性の効率的評価法の確立
分類	医薬品主体・医療機器主体・再生医療主体
<p>1. 研究の概要</p> <p>本事業では、分子標的薬（モガムリズマブおよびボルテゾミブ）の有効性と安全性に関する新規バイオマーカーを探索するための臨床研究を実施することにより、分子標的薬の有効性と安全性に関連するバイオマーカーの同定と効率的な開発戦略を提示すると共に、バイオマーカーを用いた臨床試験に関係する調査研究を行い、「ゲノムバイオマーカーを用いた臨床試験と患者選択にかかる方法論」を作成することを目指した。</p> <ul style="list-style-type: none">「ゲノムバイオマーカーを用いた臨床試験と患者選択にかかる方法論（案）」の作成 <p>抗がん剤等を中心に、特定の機能分子を標的とする分子標的薬の開発が今後、ますます増加すると考えられるが、分子標的薬では、バイオマーカーを用いて有効性や安全性を高めることが可能である。従って分子標的薬の開発においては、バイオマーカーを用いて被験者を層別化した臨床試験が重要になり、従来型の一般的な臨床試験デザインでは、効率的な開発が行えない。そこで、ゲノムバイオマーカーを利用した臨床試験の方法論、留意点等の科学的知見をまとめることを目的とした文書(案)を作成することを本事業の目的とした。まず、バイオマーカーを利用した効率的な開発戦略に関する調査研究等を行い、並行してPMDAのオミックスプロジェクトチーム、コンパニオン診断薬プロジェクトチームおよび関係者と意見交換を行うことで原案を作成した。また、原案をもとに、日本製薬工業協会（製薬協）、日本臨床薬理学会、日本薬物動態学会から意見聴取を行い、それらを元にした改訂を行い研究班としての最終案を作成した。本最終案で示したゲノムバイオマーカーを利用した臨床試験の方法論、留意点等の科学的知見は、今後の分子標的薬の開発における臨床試験の基本的な考えを網羅しており、開発製薬会社のみならず、規制当局にとっても重要な指針になると考えている。人材交流について<p>レギュラトリーサイエンスに精通した人材育成のために、名古屋市立大学と国立衛研およびPMDAとの間で人材交流を行った。主な交流としては、代謝物バイオマーカー探索のために名市大・薬より国立衛研に常勤の特任助教を派遣した。また、国立衛研の室長が名古屋市立大学の客員准教授として、大学でのレギュラトリーサイエンス教育と研究</p></p>	

に協力した。PMDA から 2 名の審査官が名市大・薬の大学院博士後期課程に入学してバイオマーカーを利用した効率的な開発戦略に関する調査研究と国際共同治験の開発戦略に関する調査研究を行うとともに、ガイドライン最終案の作成に貢献した。名市大と国立衛研との人材交流に関しては、予定の計画通りに進捗した。また、PMDA から名市大への派遣は全期間に渡って計画通りに進捗したが、名市大から PMDA への派遣に関しては、平成 24～26 年度の 3 年間のみ実施した。これらの人材交流は、医学部および薬学部での基礎研究のみならず、臨床研究現場でのレギュラトリーサイエンスに精通した人材育成に貢献した。

- モガムリズマブとボルテゾミブの有効性と安全性に関するバイオマーカーの探索研究

成人 T 細胞白血病 (ATL) を対象とした分子標的薬であるモガムリズマブの有効性と安全性に関連するゲノムバイオマーカーの探索研究をヒト白血球抗原 (HLA) 型、GWAS array 解析による遺伝子多型の候補領域、および miRNAs 発現量を指標として実施し、重篤な皮膚障害の発症と関連するゲノムバイオマーカー候補の同定に成功した。また、多発性骨髄腫を対象とする分子標的薬であるボルテゾミブ含有療法 (BD 療法および MPB 療法) を受けた患者における有効性と安全性に関する代謝物バイオマーカーの探索研究を実施し、奏効率及び神経障害の発症と関連する代謝物バイオマーカー候補の同定に成功した。いずれの研究対象においても、バイオマーカーの探索的研究は、当初の計画通りに進捗し、有効性や安全性の有力なバイオマーカー候補を見いだすことに成功した。今後は、これらのバイオマーカー候補の確実性を高める研究を行ったうえで、臨床的有用性を実証するための、大規模な検証的臨床研究へと発展させる研究を計画している。

2. 研究の概要及び成果について

(1) ガイドライン等の策定に必要な試験・研究

(平成 24 年度)

・主として本研究事業でのバイオマーカー探索研究の基盤となる 3 種類の前向き臨床試験を実施する準備を行い、臨床研究プロトコルの作成および複数の医療機関からなる臨床研究グループを組織した。また、市販後での実際の ATL 治療の際に発症した重篤な副作用症例を集積する市販後調査グループも組織した。これらの臨床研究グループを組織することによって、本研究事業での成功の鍵となる多数の副作用症例を集積する態勢が整った。また、バイオマーカーの測定系に関する研究については、アロプリノールによる重篤な副作用症例を題材にした先行研究によって本研究事業での主となる解析手法である網羅的遺伝子多型解析手法を構築した。さらに、先進的なゲノム解析手法である次世代シーケンサーを導入し、HLA のタイピングに関しても従来法と比較してもより詳細なタイピングが可能となる態勢を整えた。メタボロミクス解析においても臨

床検体（血漿、骨髓液、末梢血単核球等）を用いる測定系の態勢を整えた。

（平成 25 年度）

・モガムリズマブの有効性と安全性に関連するバイオマーカー（遺伝子多型、miRNA、網羅的代謝物等）を探索する目的で、ATL 患者および固形がん患者を被験者とする 2 種類のモガムリズマブ臨床試験(前向き試験)を開始し、ATL 臨床試験では 35 名、固形がん臨床試験では 11 名の患者登録を行った。並行して、市販後に重篤な副作用を発症した症例の患者検体および診療情報を用いて副作用の発症と関連するバイオマーカーを探索するための臨床研究（後向き研究）を開始した。また、ボルテゾミブ投与患者での有効性と安全性（主に末梢神経障害）に関連するバイオマーカーを探索する目的で、多発性骨髄患者におけるボルテゾミブを用いる薬物療法 MPB 療法（メルファラン、プレドニゾン、ボルテゾミブ）の臨床試験（JCOG1105）が開始され、90 名の患者が登録された。また、BD 療法（ボルテゾミブ、デキサメタゾン）を受けた患者検体を用いて、メタボロミクス解析を行い、BD 療法の奏効性を予測する脂質バイオマーカー候補を見いだした。並行して、MPB 療法の臨床試験に登録された患者のゲノム DNA を用いる遺伝子多型解析を開始した。

（平成 26 年度）

・モガムリズマブ投与患者での有効性と安全性（皮膚障害）に関連するバイオマーカーを探索する目的で、ATL 臨床試験（目標症例数 70 名）では 51 名、固形がん臨床試験（目標症例数 50 名）では 42 名の患者登録を行った。以上の臨床試験で症例報告書の固定が終了した被験者においては、grade(G)3 の皮膚障害患者が 7 例、G2 が 7 例発生していた。また、モガムリズマブの市販後副作用症例の集積については、G3 以上の副作用発症患者 13 名および非発症患者（対照群）5 名の検体を集積した。以上の臨床検体を用いて有害反応発生症例を含む登録患者の HLA の高解像度タイピングおよび網羅的遺伝子多型解析を順次、実施した。さらに、遺伝子解析結果を用いて副作用発症との関連解析を開始したところ、皮膚障害の発症と関連する可能性のある副作用バイオマーカー候補遺伝子多型を見いだした。また、ボルテゾミブ投与患者での有効性と安全性（末梢神経障害）に関連するバイオマーカーを探索する目的で、多発性骨髄患者におけるボルテゾミブを用いる MPB 療法の臨床試験（JCOG1105）が開始され、39 名（目標症例数 70 名）の患者が登録された。また、BD 療法を受けた既存の患者検体を用いて、メタボロミクス解析を行い、BD 療法の末梢神経障害（副作用）を予測する脂質バイオマーカー候補を見いだした。並行して、脂質バイオマーカーに影響を及ぼす患者要因について検討を行った。

（平成 27 年度）

・モガムリズマブ投与患者での有効性と安全性（皮膚障害）に関連するバイオマーカーを探索する目的で、ATL 患者および固形がん患者を被験者とする 2 種類のモガムリズマブ臨床試験(前向き試験)を実施し、ATL 臨床試験（目標症例数 70 名）では 54 名、

固形がん臨床試験（目標症例数 50 名）では 48 名の臨床検体を集積し、目標症例数に近い検体を入手することができた。また、モガムリズマブの市販後副作用症例の集積については、25 名の検体を集積した。以上の臨床検体を用いて有害反応発生症例の HLA 超高解像度タイピングおよび網羅的遺伝子多型解析を順次、実施した。その結果、現時点までに皮膚障害の発症と関連する可能性のある副作用バイオマーカー候補 HLA 型を見いだした。また、網羅的遺伝子多型解析からは、副作用（皮膚疾患）と関連性のある候補領域として染色体 5q、6p、19(p or q)の領域を特定した。また、ボルテゾミブ投与患者での有効性と安全性（末梢神経障害）に関連するバイオマーカーを探索する目的で、多発性骨髄患者におけるボルテゾミブを用いる薬物療法 MPB 療法の臨床試験（JCOG1105）を開始し、63 名（目標症例数 90 名）の患者検体をバンキングした。ボルテゾミブ投与患者での有効性と安全性（末梢神経障害）に関連するメタボロミクスバイオマーカーを探索する目的で、BD 療法を受けた患者の検体を用いて BD 療法の奏効性および末梢神経障害（副作用）を予測する脂質バイオマーカー候補の探索を続けた。その結果、ボルテゾミブ含有療法の有効性と関連する脂質として酸化脂肪酸を同定した。また、末梢神経性障害の重篤度に関連する脂質としてエイコサペンタエン酸由来の Soluble epoxide hydrolase による代謝産物を同定した。

（平成 28 年度）

・モガムリズマブ療法を受けた ATL 患者と固形がん患者における重篤な皮膚障害を予測するヒト白血球抗原 (HLA) 型の探索研究を G3 以上の重篤副作用発症患者 (28 例) および非発症患者 (71 例) を対象にして実施した。その結果、オッズ比が 8.69 (95%信頼区間 2.73-27.7) を示す HLA の 1 遺伝子座における 2 種類の HLA 型を見いだすことに成功した。また、ATL におけるモガムリズマブ誘発薬疹の原因遺伝子多型の GWAS array による探索を実施した結果、4 候補領域が検出された。このうち、固形癌におけるモガムリズマブ誘発薬疹でも有意な傾向を示した領域は 1 領域のみであった。さらに、モガムリズマブ療法を受けた ATL 患者と固形がん患者における有効性・安全性および予後を予測する miRNA バイオマーカーの探索研究を ATL 患者 (70 例) および固形がん患者 (50 例) を対象にして実施した。その結果、重篤な皮疹を発症した患者と発症しなかった患者間で発現量に有意差が認められる miRNAs を複数種類、見いだすことに成功した。さらに、皮疹を発症した患者と発症しなかった ATL 患者で miRNA の遺伝子多型についても解析し、両者で遺伝子頻度有意差が認められる遺伝子多型を探索した。以上のように、モガムリズマブの有効性と安全性に関連するバイオマーカーの探索研究は、ほぼ当初の研究計画通りに進捗した。また、ボルテゾミブ含有療法 (BD 療法) の治療前血清のメタボロームレベルと奏効率および神経障害発症との関連解析により、非感受性症例を予測するバイオマーカー候補、高感受性症例を予測するバイオマーカー候補、副作用（末梢神経性障害）を予測するバイオマーカー候補を見いだした。また、ボルテゾミブ含有療法 (MPB 療法) の治療前血清のメタボロームレベルと奏

効性、もしくは神経障害発症との関連解析により、MPB 療法の高感受性症例を予測するバイオマーカー候補、MPB 療法における末梢神経障害発症を予測するバイオマーカー候補を見いだした。以上のように、ボルテゾミブの有効性と安全性に関連するバイオマーカーの探索研究は、ほぼ当初の研究計画通りに進捗した。

今後は、これらのバイオマーカー候補の确实性を高める研究を行ったうえで、臨床的有用性を実証するための、大規模な検証的臨床研究へと発展させる研究を計画している。

(2) ガイドライン等の策定

(平成 24 年度)

・バイオマーカーを利用する際に考慮すべき事項を明らかにしたガイドライン案を作成に関する調査研究では、バイオマーカーに関する公表文献情報、審査報告書等を網羅的に探索し、入手可能な臨床試験情報のリストを作成した。それらを元に、これまでの副作用ゲノムバイオマーカーに関する知見について原著論文としてまとめた。(斎藤ら、レギュラトリーサイエンス学会誌、(2013) 3, 43-55)

(平成 25 年度)

・FDA, EMA, ICH から発出されたガイドライン等からバイオマーカーの適格性に関する情報を収集した。また、バイオマーカーを利用した臨床試験および国際共同治験での対象疾患、主要評価項目、患者選択、症例数、試験デザイン等の情報を PMDA 審査報告書等から収集した。収集した情報を基に、「ゲノムバイオマーカーを用いた臨床試験と患者選択にかかる方法論 (コンセプトペーパー案)」に必要と考えられる項目 (目次案) を作成した。

(平成 26 年度)

・ゲノムバイオマーカーを利用した臨床試験の方法論、留意点等の科学的知見をまとめることを目的とした文書(案)での背景と目的及び適用範囲に続いて、「バイオマーカーを用いた臨床試験デザイン」、「バイオマーカーの民族差を考慮した試験デザイン」、「ゲノムバイオマーカーの臨床的有用性評価に関する留意点」、「用語集」、「関連するガイドライン」について原案を作成した。

(平成 27 年度)

・前年度までに作成した原案について PMDA のオミックスプロジェクトチーム、コンパニオン診断薬プロジェクトチーム、抗悪性腫瘍薬の審査担当者、統計解析担当者等と細部にわたる意見交換を行い、第三次案を作成した。第三次案では、「1. はじめ」のなかで「1.1 背景と目的」及び「1.2 適用範囲」を記載し、続いて「2. 臨床試験デザイン」では「2.1 バイオマーカーの探索」、「2.2 バイオマーカーの臨床的有用性の評価」を作成した。また、「3. 民族差を考慮した試験デザイン」、「4. ゲノムバイオマーカーの臨

床的有用性評価に関する留意点」、「5. 関連するガイドライン」を作成した。特に「2.2 バイオマーカーの臨床的有用性の評価」で記載した「2.2.3 適応的ランダム化比較試験」については、ゲノムバイオマーカーの有用性を確認可能なデザインであると想定されるものの、これまでに国内事例としては実績のない新規臨床デザインであることから、重点的に意見交換を行った。

(平成 28 年度)

・前年度までに作成した第 3 次案をもとに日本製薬工業協会(製薬協)、日本臨床薬理学会、日本薬物動態学会から意見聴取を行い、いただいた複数の意見をもとに研究班としての最終案を作成し審査管理課に提出した。

3. 研究の組織体制及び人材交流実績等について

(1) 組織体制

(平成 24 年度)

・名古屋市立大学大学院医学研究科および愛知医科大学が中心となって 15 の医療機関からなるモガムリズムブの臨床研究グループを組織した。また、名古屋市立大学大学院薬学研究科をコアとして国立衛研、金沢大学、京都大学によるおよびバイオマーカー測定研究グループを組織した。また、前向き臨床試験に加えてモガムリズムブの市販後に発生した副作用症例についてもバイオマーカー探索の対象症例にするために、福岡大学医学部を中心とする 12 の医療機関からなる市販後調査研究グループを組織した。

(平成 25 年度)

・モガムリズムブ臨床研究に関しては前年度と同じ研究組織を維持した。ボルテゾミブ臨床研究は、日本臨床腫瘍研究グループ(JCOG)内に 46 医療機関からなる臨床研究グループを組織した。名古屋市立大学大学院薬学研究科をコアとして国立衛研、金沢大学、京都大学によるバイオマーカー測定研究及び関連解析グループを組織した。

(平成 26 年度)

・モガムリズムブ臨床研究、ボルテゾミブ臨床研究およびバイオマーカー測定研究及び関連解析グループについては、前年度と同じ研究組織を維持した。また、国立衛研をコアとして、名古屋市立大学大学院薬学研究科、PMDA が共同して、ガイドライン等の策定グループを組織した。

(平成 27 年度)

・モガムリズムブ臨床研究、ボルテゾミブ臨床研究およびバイオマーカー測定研究及び関連解析グループについては、前年度と同じ研究組織を維持した。また、ガイドライン等の策定グループ前年度と同じ研究組織を維持した。

(平成 28 年度)

・モガムリズムブ臨床研究、ボルテゾミブ臨床研究およびバイオマーカー測定研究及び

関連解析グループについては、前年度と同じ研究組織を維持した。また、ガイドライン等の策定グループ前年度と同じ研究組織を維持した。

本事業の終了後も、モガムリズマブとボルテゾミブの研究体制は継続され、「2. 研究の概要および成果」の今後の研究計画で記載したバイオカーカーの臨床的有用性を検証するための研究を継続する予定である。

(2) 人材交流の状況・効果

(平成 24 年度)

・名古屋市立大学・薬学研究科より特任助教(常勤；協力研究員)と准教授(非常勤；協力研究員)を国立衛研に派遣した。また、名古屋市立大学病院より、消化器内科准教授(常勤；特任職員)を PMDA に派遣した。一方、国立衛研より、部長(非常勤；研究員)および室長(非常勤；客員准教授)を名古屋市立大学薬学研究科に派遣した。また、PMDA より審査専門員(2名)を大学院博士後期課程院生として名古屋市立大学薬学研究科に派遣した。これらの人材交流によって、大学でのレギュラトリーサイエンスに精通した人材育成を行う体制が整備された。

(平成 25 年度)

・前年度に引き続き、名古屋市立大学から国立衛研と PMDA に各 1 名の常勤職員の派遣を継続した。また、名古屋市立大学に国立衛研から 2 名、PMDA から 2 名の非常勤職員の派遣も継続した。これらの人材交流によって、臨床研究やガイドライン案作成についての意見交換が円滑に行われた。

(平成 26 年度)

・前年度に引き続き、名古屋市立大学から国立衛研と PMDA に各 1 名の常勤職員の派遣を継続した。また、国立衛研から名古屋市立大学に 2 名、PMDA から 2 名の非常勤職員の派遣も継続した。これらの人材交流によって、臨床研究やガイドライン案作成についての意見交換が円滑に行われた。また、大学および大学病院の教職員には、革新的な医薬品等を実用化する過程を具体的に経験する機会を提供し、PMDA の派遣職員には、臨床試験現場の意見の拝聴や臨床試験デザイン等に関する調査を研究としてまとめる機会を提供した。

(平成 27 年度)

・前年度に引き続き、名古屋市立大学から国立衛研に各 1 名の常勤職員の派遣を継続した。また、国立衛研から名古屋市立大学に 2 名、PMDA から 2 名の非常勤職員の派遣も継続した。これらの人材交流によって、臨床研究やガイドライン案作成についての国立衛研および PMDA との意見交換が円滑に行われた。また、大学および大学病院の教職員には、革新的な医薬品等を実用化する過程を具体的に経験する機会を提供し、PMDA の派遣職員には、臨床試験現場の意見の拝聴や臨床試験デザイン等に関する調

査を研究としてまとめる機会を提供した。なお、PMDA 内でのガイドライン作成作業については、PMDA 所属班員によって実施されたことから、PMDA と協議し平成 27 年度は名市大より PMDA への人材派遣は行わなかった。

(平成 28 年度)

・前年度に引き続き、名古屋市立大学から国立衛研に各 1 名の常勤職員の派遣を継続した。また、国立衛研から名古屋市立大学に 2 名、PMDA から 2 名の非常勤職員の派遣も継続した。これらの人材交流によって、臨床研究やガイドライン案作成についての国立衛研および PMDA との意見交換が円滑に行われた。また、大学および大学病院の教職員には、革新的な医薬品等を実用化する過程を具体的に経験する機会を提供し、PMDA の派遣職員には、臨床試験現場の意見の拝聴や臨床試験デザイン等に関する調査を研究としてまとめる機会を提供した。なお、PMDA 内でのガイドライン作成作業については、PMDA 所属班員によって実施されたことから、PMDA と協議し平成 28 年度は名市大より PMDA への人材派遣は行わなかった。

本事業での人材交流のおよびガイドライン案の作成作業の実績を基盤として、名古屋市立大学と PMDA の間で包括的連携協定締結を目指した交渉を行っている。また、本事業が終了した平成 29 年度も名市大から PMDA への臨床専門医の派遣を継続して実施している。

4. その他（論文等を含む）

・研究成果

主な学会および論文発表

平成 24 年度

1. Tohkin M, *et al.* A whole-genome association study of major determinants for allopurinol-related Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Japanese patients. *Pharmacogenomics J.* 2013 Feb;13(1):60-9.
2. 斎藤嘉朗、前川京子、田島陽子、児玉進、黒瀬光一 市販後安全性確保に係るバイオマーカーと診断 レギュラトリーサイエンス学会誌 Vol.3. No.1:43-55 (2013)
3. Ri M. *et al.* Identification of Toyocamycin, an agent cytotoxic for multiple myeloma cells, as a potent inhibitor of ER stress-induced XBP1 mRNA splicing. *Blood Cancer J* (2012) 2(7), e79,
4. Suzuki S. *et al.* Tax is a potential molecular target for immunotherapy of adult T-cell leukemia/lymphoma. *Cancer Sci* (2012) 103, 1764-1773,
5. Sato F. *et al.* Angioimmunoblastic T-cell lymphoma mice model. *Leuk Res* (2012) 37, 21-27.,
6. Shimura Y. *et al.* RSK2(Ser227) at N-terminal kinase domain is a potential therapeutic target for multiple myeloma. *Mol Cancer Ther* (2012) 11, 2600-2609,
7. Suzuki T. *et al.* Rapid discovery of highly potent and selective inhibitors of histone deacetylase 8 using click chemistry to generate candidate libraries. *J Med Chem* (2012) 55, 9662-9575.,

8. Nara M. *et al.* Bortezomib reduces the tumorigenicity of multiple myeloma via downregulation of upregulated targets in clonogenic side population cells. *PLOS One* (2013) (3):e56954
9. Yamaura Y., *et al.* Plasma microRNA profiles in rat models of hepatocellular injury, cholestasis, and steatosis. *PLoS One*, (2012) 7: e30250.
10. Ishikawa *et al.* Plasma and serum from nonfasting men and women differ in their lipidomic profiles. *Biol. Pharm. Bull.* (2013) 36(4):682-5.

平成25年度

1. Ishida T, *et al.* Stevens-Johnson syndrome associated with mogamulizumab treatment of adult T-cell leukemia/lymphoma. *Cancer Sci* 2013; **104**: 647-650.
2. Ogawa Y *et al.* A phase I/II study of bortezomib -melphalan-prednisolone (VMP) for previously untreated Japanese patients with multiple myeloma. *Cancer Sci* 2013;**104**: 912-919.
3. Watanabe T,*et al.* Phytohemagglutinin-induced IL2 mRNA in whole blood can predict ボ**ortezomib** -induced peripheral neuropathy for multiple myeloma patients. *Blood Cancer J.* 2013; Oct 4; **3**:e150.
4. Inagaki A, *et al.* Global real-time quantitative reverse transcription-polymerase chain reaction detecting proto-oncogenes associated with 14q32 chromosomal translocation as a valuable marker for predicting survival in multiple myeloma. *Leuk Res* 2013; **37**: 1648-1655.
5. Takahashi K., *et al.* Regulation of cytochrome b5 expression by miR-223 in human liver; effects on cytochrome P450 activities. *Pharm. Res.*, in press.
6. Takahashi K., *et al.* Cigarette smoking substantially alters plasma microRNA profiles in healthy subjects. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, in press.
7. Kaniwa N, *et al.* Specific HLA types are associated with antiepileptic drug-induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Japanese subjects. *Pharmacogenomics*, 2013; **14**: 1821-1831.
8. 斎藤嘉朗, 佐井君江, 鹿庭なほ子, 田島陽子, 石川将己, 最上(西巻)知子, 前川京子: バイオマーカー探索研究とその臨床応用に向けて. *薬学雑誌*, 2013; **133**: 1373-1379.
9. 前川京子, 斎藤嘉朗: 薬物性肝障害の遺伝的素因—ゲノムバイオマーカーを用いた発症予測の可能性. *医学のあゆみ*, 2014; **248**: 11-18.
10. Asano K. *et al.* Regulatory Challenges in the Review of Data from Global Clinical Trials: The PMDA Perspective. *Clin Pharmacol Ther.* 2013; **94**(2):195-8.
11. Ishiguro A, *et al.* Characteristics of pharmacogenomics/biomarker-guided clinical trials for regulatory approval of anti-cancer drugs in Japan. *Journal of Human Genetics.* in press.

平成26年度

1. Narita T, *et al.* HTLV-1 bZIP factor specific T cell response in ATL patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *J Immunol* 2014;192: 940-947.
2. Terao C, *et al.* Association Between Antinuclear Antibodies and the HLA Class II Locus and Heterogeneous Characteristics of Staining Patterns: The Nagahama Study. *Arthritis Rheumatol.* 2014;66:3395-3403
3. Ishikawa *et al.* Plasma and serum lipidomics of healthy white adults shows characteristic profiles by subjects' gender and age. *PLOS ONE*, 2014; 9: e91806.
4. Kusumoto *et al.* Phase I study of pegylated liposomal doxorubicin in combination

with bortezomib for Japanese patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Int J Hematol* 2015 January; in press.

5. Wada N, *et al.* Dually functions as a proteasome inhibitor and a necroptosis inducer in multiple myeloma cells. *Int J Oncol* 2015; 46: 963-972.

平成 27 年度

1. Tohkin M, Saito Y. Regulatory science for the proper evaluation of biomarkers (overview). *Yakugaku Zasshi*. 2015;135(5):649-53. doi: 0.1248/yakushi.14-00230-1.
2. Saito Y, Tohkin M. Regulatory science on biomarker usage for development and proper use of drugs. *Yakugaku Zasshi*. 2015;135(5):647-8. doi:10.1248/yakushi.14-00230-F
3. Iida S, Ishida T, Ueda R. Development of Mogamulizumab and Establishment of an Optimal Therapy Based on Genomic Biomarkers: From the Academic Viewpoint *Yakugaku Zasshi*. 2015;135(5):663-9. doi:10.1248/yakushi.14-00230-3.
4. Iida S. Overview: A new era of cancer genomics in lymphoid malignancies. *Oncology* 2015; 89 (suppl 1): 4-6.
5. 頭金正博 医薬品のグローバル開発におけるレギュラトリーサイエンスの役割 (企画シンポジウム3) 第88回日本薬理学会 (名古屋) 平成27年3月
6. 斎藤嘉朗、前川京子、齊藤公亮、中村亮介、熊谷雄治 国内の動向：臨床試料を用いた安全性バイオマーカー探索と検証 第42回日本毒性学会学術年会 (金沢) 平成27年6月
7. Ifuku H, *et al.* Fatal activation of hepatitis B virus infection in a patient with adult T-cell leukemia-lymphoma receiving the anti-CCR4 chemokine receptor 4 antibody mogamulizumab. *Hematology Res* 2015; March 9, Epub ahead of print.
8. Kurose K, *et al.* Phase Ia study of Foxp3⁺ CD4 Treg depletion by infusion of a humanized anti-CCR4 antibody, KW-0761, in cancer patients. *Clin Cancer Res* 2015; 21: 4327-4336.
9. Katsuya H, *et al.* Treatment and survival among 1594 patients with ATL. *Blood*, 2015; 126(24):2570-2577.
10. Ishitsuka K, *et al.* Colitis mimicking graft-versus-host disease during treatment with the anti-CCR4 monoclonal antibody, mogamulizumab.. *Int J Hematol*. 2015;102(4):493-7.
11. 横田俊、長部誠、頭金正博、石塚賢治、石田高司、伊藤旭、李政樹、飯田真介、上田龍三 Comparison of HLA-DRB1 typing techniques using next generation sequencer, BMB2015 (神戸) 平成27年12月
12. 井口祐美子、小川喜寛、頭金正博 医薬品副作用データベース (JADER) を用いたモガムリズマブ投与による皮膚障害発症のリスク因子の検討 第1回次世代を担う若手のためのレギュラトリーサイエンスフォーラム (松戸) 平成27年9月
13. 横田俊、長部誠、頭金正博、石塚賢治、石田高司、伊藤旭、李政樹、飯田真介、上田龍三 次世代シーケンサーを用いたHLAタイピング法と従来法 (HLA-SSP法) との比較・検討 第1回次世代を担う若手のためのレギュラトリーサイエンスフォーラム (松戸) 平成27年9月
14. Takamatsu H, *et al.* Changing trends in prognostic factors for patients with multiple myeloma during the immunomodulator drug/proteasome inhibitor era.

Cancer Sci 2015; 106(2): 179-185

15. Watanabe T, *et al.* Lipopolysaccharide-induced CXCL10 mRNA level and six stimulant-mRNA combinations in whole blood: Novel biomarker for bortezomib response obtained from a prospective multicenter trial for patients with multiple myeloma. *PLOS One* 2015;10: e0128662.
16. Narita T, *et al.* Lower expression of activating transcription factor 3 and 4 correlates with shorter progression-free survival in multiple myeloma patients receiving bortezomib plus dexamethasone therapy. *Blood Cancer J* 2015; 5: e373.
17. Totani H, *et al.* Phase I study of once weekly treatment with bortezomib in combination with lenalidomide and dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma. *Int J Hematol* 2015; Dec 29 Epub ahead of print.
18. Narita T, *et al.* t(14;16)-positive multiple myeloma shows negativity for CD56 expression and unfavorable outcome even in the era of novel drugs. *Blood Cancer J* 2015; 5: e285.
19. 飯田真介 臓器癌の薬物療法・造血器悪性疾患：リンパ系腫瘍に対する分子標的療法（教育講演 EL17） 第 13 回臨床腫瘍学会学術総会 札幌 July 17, 2015.
20. 飯田真介 多発性骨髄腫：最新の話 第 55 回日本内科学会九州支部生涯教育講演会 長崎 Nov 15, 2015.

平成 28 年度

1. 中島美紀 薬学研究のこれから—基礎と臨床の架け橋—薬物代謝研究の視点から、日本薬学会第 136 年会 2016.3.26-28 シンポジウム 横浜
2. 関根章博、竹村亮、真下陽一、北原輝栄、藤原作平 弾性線維腫の大家系パラメトリック連鎖解析による原因遺伝子の探索 第 98 回日本皮膚科学会大分地方会 大分県労働福祉会館ソレイユ 2016 年 3 月 5 日（土）～6 日（日）
3. 中島美紀 毒性予測および個別化医療への microRNA バイオマーカーの利用 薬物動態談話会第 39 年会 2016.11.10-11 浜松
4. Kato J, *et al.* Quantitative PCR for HTLV-1 provirus in adult T-cell leukemia/lymphoma using paraffin tumor sections. *Pathol Int* 2016; in press.
5. 前川京子, 齊藤公亮, 桶本和男, 嶽本和久, 豊島克子, 石川将己, 田中理英子, 熊谷雄治, 斎藤嘉朗 健常日本人、白人及び黒人における血漿中の脂質代謝物レベルの相違. 日本薬学会第 136 年会 (2016.3)
6. Ri M, *et al.* Serum lipid metabolomics can predict sensitivity to bortezomib treatment in multiple myeloma. Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology #OS-1-106, Oct 15, 2016, Yokohama, Japan
7. Narita T, *et al.* Identification of circulating serum microRNAs as novel biomarkers predicting disease progression and sensitivity to bortezomib treatment in multiple myeloma. 58th Annual Meeting of American Society of Hematology, #Poster 4408, Dec 5, 2016, San Diego, USA
8. Okemoto K, *et al.* Cross-classification of human urinary lipidome by sex, age, and body mass index. PLoS One, in press.
9. Totani H, *et al.* Phase I study of once weekly treatment with bortezomib in combination with lenalidomide and dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma. *Int J Hematol* 2016; 103: 316-321.
10. Watanabe T, *et al.* A phase 1/2 study of carfilzomib in Japanese patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma. *Br J Haematol* 2016;172(5): 745-756.
11. Suzuki K, *et al.* Lenalidomide and low-dose dexamethasone in Japanese patients with newly diagnosed multiple myeloma: a phase II study. *Cancer Sci* 2016;107: 653-658.

12. Ichinohe T, *et al.* A multicenter phase 2 study of pomalidomide plus dexamethasone in patients with relapsed and refractory multiple myeloma: the Japanese MM-011 trial. *Exp Hematol Oncol* 2016; 5: 11-19.
13. Iida S, *et al.* Dose-escalation study of tabalumab with bortezomib and dexamethasone in Japanese patients with multiple myeloma. *Cancer Sci* 2016;107: 1281-1289.
14. Iida S, *et al.* Phase I dose escalation study of high dose carfilazomib monotherapy for Japanese patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Int J Hematol* 2016;104: 596-604.
15. Iida S. Guest Editorial “Progress in Hematology” Mechanisms of action and resistance for multiple myeloma novel drug treatments. *Int J Hematol* 2016; 104: 271-272.
16. Iida S, *et al.* Elotuzumab with lenalidomide and dexamethasone for Japanese patients with relapsed/refractory multiple myeloma: phase 1 study. *Int J Hematol* 2016; in press.

その他

1. 中日新聞（2012年7月13日・夕刊）に本研究事業が紹介された。
2. 本研究事業を広く国民に広報することと、臨床試験での被験者の方への参考情報の提供や研究者間の連絡を目的として本研究事業のホームページを名古屋市立大学のホームページ内に立ち上げた。
3. 本研究事業を学内関係者に周知するため、名古屋市立大学広報誌「創新」2012（6号）に本研究事業の開始に関する記事が掲載された。
4. 日本薬学会第133年会（横浜）において、シンポジウム「革新的医薬品の創出に向けたレギュラトリーサイエンス(RS)の推進」で本研究事業について発表した。
5. 日本薬学会第134年会（熊本）において「医薬品開発・適正使用におけるバイオマーカー利用とレギュラトリーサイエンス」と題したシンポジウムをオーガナイズし（斎藤嘉朗、頭金正博）、本研究の成果を発表した。
 - 頭金正博、斎藤嘉朗：バイオマーカーの適格性評価を支えるレギュラトリーサイエンス（オーバービュー）
 - 飯田真介：モガムリズマブの開発からバイオマーカーを用いた至適治療法の確立を目指して：アカデミアの立場から
6. 日本血液学会学術総会で本研究事業のパンフレットの配布や全国の血液専門医研修施にパンフレットを郵送し、本事業の内容を紹介すると共に、臨床症例集積への協力を呼びかけた。
7. 「第1回次世代を担う若手のためのレギュラトリーサイエンスフォーラム」を平成27年9月12日(土)に頭金正博が実行委員長として開催した。本フォーラムにおいて、本事業に関連した研究成果を発表した。